

---

# ¿LA COINFECCION DEL GB VIRUS C INFLUYE EN EL PRONOSTICO DE PACIENTES INFECTADOS CON HIV?

---

Christian S. Globaz, Diego A. Fraga Betancur, Julio C. Baez  
Dr. Fernando J. Gómez Rinesi

## Resumen

Debido al aumento cada vez mayor en las tasas de seroconversión para HIV y el desarrollo de SIDA, lo cual no solo lleva a una evolución fatal de los afectados, sino también a una pésima calidad de vida y marginaciones en el orden social, se han realizado múltiples esfuerzos a los efectos de controlar la enfermedad. Hasta el momento, los métodos preventivos y terapéuticos conocidos (prevención primaria, terapia antirretroviral y de las infecciones oportunistas), han logrado beneficios incuestionables en personas afectadas por este síndrome. Sin embargo, todos estos métodos revisten un carácter paliativo y no han logrado aún una disminución esperada de la pandemia.

La existencia de un virus recientemente asociado con SIDA, ha planteado nuevas posibilidades preventivas y terapéuticas para tal síndrome a futuro. Se trata de GB virus C (virus de la hepatitis G), el cual tendría un efecto beneficioso en la evolución de los pacientes con HIV y en los que han desarrollado el SIDA. Además este virus no parece ser causa de enfermedad alguna en el ser humano, lo cual despierta un interés aun mayor entre los investigadores.

Se han realizado múltiples estudios clínicos a los efectos de valorar la influencia de GB virus C, sobre el pronóstico de pacientes infectados por HIV, valorándose fundamentalmente la sobrevida, y la sobrevida libre de enfermedad. De nuestros artículos revisados podemos inferir que existe una asociación beneficiosa fuertemente significativa entre GB virus C y estas variables, aunque no se puede establecer el carácter causal de tal asociación.

Finalmente, es difícil hacer una valoración a corto plazo sobre nuevas alternativas preventivas y terapéuticas dados que los estudios revisados no son concluyentes sobre este aspecto.

## Summary

Due to the increased more and more high in VIH seroconversion rate and AIDS's development, which produce an fatal evolution of affected persons, a bad quality of life and underprivileges in order to social aspects, was realized multiples efforts in concerned to illness control. Up to now, the preventive and therapeutic methods reached indisputable benefits on affected persons by the syndrome. Nonetheless, that methods are palliatives, and still had not reach an estimated decrement of the pan demy.

The existence of a virus associated with AIDS, planted new preventives and therapeutic alternatives for AIDS hereafter. We speaking of GBV-C, which would be related with beneficial effect on HIV carriers and which have development AIDS. Moreover, this virus does not appear to be cause of any disease in human beings, for which reasons very many researchers are interested.

Several studies was realized in order to evaluate the influence of GVB-C about prognosis in HIV infected individuals. Was mainly valued: survival and survival disease-free. Our articles allow us to infer about existence of a beneficial association high significance between GBV-C and that variables, although cannot establish causality for the association.

Finally, is hard to realize a valuation at short time about new preventive and therapeutic alternatives, due to the revised studies are not conclusive in order to this aspect.

## INTRODUCCION

El GB virus C, fue también denominado virus de la hepatitis G, debido a su similitud estructural con otros miembros de la familia Flaviviridae, tales como el virus de la hepatitis C, motivo por el cual se sospechó que afectaba a los hepatocitos. Posteriormente se ha demostrado, mediante cultivos celulares in vitro, que se replica en células mononucleares, en linfocitos TCD4+. <sup>(1)</sup>

Ha sido descubierto en personas con hepatitis no A, No B y no se ha asociado con enfermedad hepática en el ser humano <sup>(2,3)</sup> o de otra etiología.

No obstante, es causa de viremia crónica (puede permanecer hasta 9 años con valores

detectables mediante PCR en células mononucleares de sangre periférica), siendo común en donantes sanguíneos sanos <sup>(1-9)</sup>. Las vías de transmisión más conocidas son: parenteral, sexual, y de transmisión vertical <sup>(10-12)</sup>. Se detectó en el 50% de los usuarios de drogas intravenosas, 30% de los pacientes en hemodiálisis y 20% de los hemofílicos. <sup>(9)</sup>

El 60-75% de huéspedes inmunocompetentes pueden aclarar la infección espontáneamente desarrollando anticuerpos de superficie contra envoltura glicoproteica E2. <sup>(13)</sup> (marcador de superficie del GBV-C).

En pacientes HIV positivos existe una alta tasa de coinfección y se ha sugerido que posee una influencia beneficiosa con respecto al

pronóstico de la enfermedad, demorando la progresión hacia el SIDA y reduciendo la morbilidad por esa causa. (4-8,10, 13-16)

Nuestros objetivos son: conocer la influencia sobre tal pronóstico y valorar este hallazgo como una posible puerta de entrada a nuevas alternativas preventivas o terapéuticas para el SIDA.

Se han determinado múltiples factores epidemiológicos, demográficos y propios del huésped que determinan gran variabilidad en la respuesta del organismo a la agresión por HIV, tales como edad, sexo, raza, vía de transmisión, entre otros. Para estimar la progresión de la enfermedad se ha utilizado la medición de múltiples marcadores, siendo los más importantes el recuento celular de linfocitos TCD4+ y la carga viral del RNA HIV, entre otros.

### **Métodos de localización, selección y evaluación de estudios primarios**

La búsqueda del material bibliográfico se realizó principalmente por medios electrónicos, consultando en primera instancia la base de datos de la biblioteca nacional de medicina de los Estados Unidos (Medline) adquiriendo la localización de artículos originales y revisiones bibliográficas; mediante la utilización de las siguientes palabras claves: GB virus C, GBV-C, SIDA, HIV, prognosis y mediante la búsqueda de artículos relacionados en revistas de conocido prestigio internacional. (NEJM, the journal of infectious diseases, entre otras) publicados en los últimos 7 años.

Otras fuentes de acceso a la información fue la obtención de las versiones impresas de artículos publicados en revistas científicas de prestigio mundial adquiridas en la hemeroteca de la Facultad de la UNNE y las últimas ediciones de libros de textos de medicina.

Nuestra selección se basó fundamentalmente en la elección de artículos originales de revistas de interés antes mencionadas debido a la falta de difusión de bibliografía en textos tradicionales sobre el tema en cuestión.

### **DESARROLLO**

Con el aumento indiscriminado de las tasas de seroconversión para el HIV y constituyéndose desde larga data en una causa importante de morbilidad en el mundo, continúan realizándose múltiples esfuerzos a los efectos de hallar nuevas alternativas preventivas y terapéuticas para el SIDA, debido a que las actuales no han logrado con suficiente solvencia disminuir tales tasas. Aunque la prevención primaria, la terapia antirretroviral y de las infecciones oportunistas han demostrado beneficios

incuestionables, son de carácter meramente paliativos que aún no han logrado una disminución esperada de la pandemia.

Una nueva alternativa a futuro surge del conocimiento de la relación existente entre un virus denominado GB virus C y su potencial efecto beneficioso respecto al pronóstico en pacientes con SIDA, debido a su asociación inversamente proporcional entre la carga viral de dicho virus en sangre periférica y la carga viral del HIV, lo cual se traduce en una aparente disminución de la morbilidad y retraso de la progresión hacia la enfermedad en los seroconvertidos no enfermos.

Nuestro análisis se basa fundamentalmente en la siguiente hipótesis:

### **¿La coinfección del virus de la hepatitis G afecta el pronóstico en pacientes seroconvertidos para el HIV y en los que han desarrollado SIDA?**

Si bien es un tema controvertido debido a que los estudios existentes hasta el momento demuestran una asociación estadística pero no se comprobó una relación causal, han surgido investigaciones actuales que apoyan tal hipótesis, editadas en revistas de interés médico mundial, principalmente artículos originales publicados entre 1998 y 2004.

A continuación, revisaremos detalladamente los artículos más directamente relacionados a nuestra hipótesis.

En un estudio observacional publicado en el año 2001 (4) se evaluó los efectos de la influencia del GBV-C sobre la tasa de mortalidad en pacientes infectados por HIV. Para tal propósito se incluyeron 197 pacientes seropositivos para HIV, de tratamiento ambulatorio, entre enero de 1993 y diciembre de 1994. Se estadió a los pacientes de acuerdo a las normativas del centro para la prevención y control de enfermedades (CDC) con el sistema de estadiación europeo modificado.

Se agruparon a los pacientes en tres subgrupos que fueron evaluados prospectivamente durante un período de seguimiento de tres años. A todos los participantes se les extrajo una muestra de sangre para el test de PCR para RNA de virus de hepatitis G.

- 1. Pacientes que presentaron test de PCR positivo para el RNA de GB virus C.**
- 2. Pacientes que presentaron test de PCR negativo para RNA virus G, pero presentaron anticuerpos anti envoltura proteica E2 documentado mediante ELISA.**
- 3. Pacientes que fueron negativos para los test de PCR y ELISA.**

Esta subclasificación se basó en una hipótesis donde se formulaba que pacientes con viremia activa podrían demostrar los mejores beneficios con respecto a tasas de mortalidad.

Los médicos que atendieron a los pacientes HIV positivos no fueron informados de los niveles en sangre de RNA GB virus C, por lo tanto la elección de tratamiento antirretroviral fue independiente de los niveles plasmáticos del virus (en ese momento la terapia antirretroviral no estaba disponible para todos los pacientes afectados por el HIV, que recién adquirió difusión masiva en el año 1996).

La tasa de sobrevida acumulada y la tasa de sobrevida sin progresión al SIDA fue medida en 5 fechas diferentes: 1) Fecha de documentación del test positivo para HIV 2) Fecha de extracción de muestra de sangre para test de RNA GB virus C 3) El 1º de Enero de 1996 (fecha en la cual la terapia antirretroviral altamente activa estuvo disponible para la mayoría de la población). 4) Fecha de inicio de la terapia antirretroviral. 5) Fecha de diagnóstico de SIDA.

También se realizó la obtención de muestras de suero adicionales de 208 pacientes, totalizando 405, a los efectos de evaluar las relaciones entre carga viral de GB virus C y carga viral HIV, y entre, GB virus C y recuento de células TCD4+.

Los resultados obtenidos con respecto al pronóstico se basaron fundamentalmente en la evaluación de dos variables: sobrevida y sobrevida libre de enfermedad (SIDA). Los autores controlaron la influencia de variables independientes como ser el caso de la edad, raza, sexo y modo de transmisión, entre otros, mediante ajustes de estas por métodos estadísticos (análisis uni y multivariantes que remitimos al lector para más información acceder al artículo original).

Los resultados obtenidos a la fecha de extracción de la muestra sanguínea para la evaluación de la presencia de RNA GB virus C, demostraron una sobrevida media libre de enfermedad de 4.0 +/- 3.3 años, siendo superior en el subgrupo que presentó viremia activa para el GB virus C (4,6 +/-3,7 años; 19,76% del total de los pacientes participantes) con respecto a los grupos que no presentaron viremia activa. Entre estos grupos, se vieron más beneficiados los pacientes que presentaron ELISA positivo para anticuerpos anti envoltura proteica E2 (4,0 +/-3,3 años; 61,07%) en comparación con aquellos que presentaron ambos test negativos (3,7 +/-3,2 años, 31,13%). (Todas estas diferencias tuvieron alto nivel de significación estadística para un valor establecido de  $p < 0,05$ ).

Los resultados obtenidos luego de la determinación del estado de viremia por GB virus C,

revelaron nuevamente una evolución más favorable en pacientes con viremia activa para dicho virus (4,2+/-2,1 años) con respecto a los demás grupos, obteniéndose una diferencia altamente significativa ( $p < 0,05$ ). Cabe destacar que durante este período se perdieron en el seguimiento 59 pacientes (35,3 % del total; al primer grupo correspondió un 20,33% de las pérdidas en el seguimiento, al segundo grupo un 50,84% y un 28,81% al tercer grupo).

**La duración media de la sobrevida, sin evaluar la presencia o no de enfermedad para los infectados por HIV, luego de la fecha de test de seropositividad para HIV y de la fecha de evaluación del estado de la viremia GB virus C, favoreció al primer subgrupo (viremia RNA GB virus C) con un nivel de significación estadística de  $p < 0,001$  en comparación con el segundo y tercer subgrupo por separados. Con respecto a estos últimos existió una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,02$  en el momento de realización del test de seropositividad para HIV y  $p = 0,01$  luego de la evaluación del estado de viremia para RNA GB virus C).**

**Luego del desarrollo del SIDA en pacientes HIV positivo, el pronóstico siguió favoreciendo al grupo portador de viremia para GB virus C ( $p = 0,007$ ).**

Aún luego de la disponibilidad de terapia antirretroviral activa, el pronóstico permaneció favorable a aquellos infectados por GB virus C. En 1996 permanecieron vivos, bajo seguimiento, 98 de 197 pacientes (49,74%) demostrándose nuevamente una mayor sobrevida en los grupos infectados con GB virus C en forma activa.

**Se demostró una relación inversamente proporcional entre la carga viral de ambos virus, pero no se halló una diferencia estadísticamente significativa entre la carga viral de GB virus C y recuento de TCD4+ ( $p = 0,22$ ).**

En resumen: la viremia por GB virus C está asociada con una disminución en la tasa de mortalidad entre pacientes infectados por HIV, una menor progresión hacia el SIDA y una mayor sobrevida luego del desarrollo del SIDA. Sin embargo, el carácter de causalidad en tal asociación no se ha podido establecer, dada la imposibilidad de demostrar un mecanismo inhibitorio directo del virus de la hepatitis G sobre la replicación del HIV. Por tal motivo se admite la probabilidad de que este virus pueda corresponder a un marcador para otros factores que influyen en la progresión de la infección por HIV.

En otro estudio observacional longitudinal, publicado en el año 2001,<sup>(5)</sup> se investigó el efecto de la coinfección con GB virus C en la sobrevida entre pacientes con infección por

HIV. Para tal propósito se realizó el siguiente diseño: se evaluaron 362 pacientes internados HIV positivos entre los años 1988 y 2000 de los cuales 144 presentaron test de PCR para RNA GB virus C positivo. El **período medio de seguimiento fue de 4,1 años**. Los participantes proveyeron su consentimiento informado y suficientes muestras de sangre para los propósitos del estudio.

Para controlar la variable de confusión "prescripción de tratamiento antiretroviral" y su influencia positiva en el pronóstico se dividió al total de pacientes en tres subgrupos

1. **Pacientes que recibieron tratamiento antes del año 1993** (el estándar de tratamiento en ese momento consistió en la administración por vía oral de un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa).
2. **Pacientes que recibieron tratamiento entre 1993 y 1996** (el estándar de tratamiento en ese tiempo consistió en el uso alternado de un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa o el uso simultáneo de dos nucleósidos inhibidor de la transcriptasa inversa)
3. **Pacientes que recibieron tratamiento después del año 1996** (el estándar de tratamiento en esa época consistió en dos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa + un no nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa o un inhibidor de la HIV proteasa).

**Para pacientes con recuento de células TCD4+ > 500 y/o nivel RNA HIV < 400 copias por ml ninguna terapia específica fue considerada estándar.**

Para el tratamiento profiláctico contra neumonía por P. Carinii se tuvo en cuenta dos fechas: 1- antes de 1988: el estándar de terapia consistió en SMX-TMP, dapsona o pentamidina en aerosol. 2- luego de esa fecha: el estándar de tratamiento consistió en SMX-TMP, dapsona, pentamidina en aerosol o atovaquone en todos los pacientes con recuento de CD4+ < 200cél. / mm<sup>3</sup>.

Un 96,4% de los pacientes de la serie recibieron terapia antiretroviral y un 98% tratamiento profiláctico para pneumocystis Carinii. El RNA de GB virus C fue extraído a partir de suero o plasma mediante un método de extracción de isotiocianato de guanidina. Las células mononucleares, para los estudios in vitro, fueron extraídas de plasma de donantes sanguíneos sanos.

Los resultados obtenidos por los autores fueron los siguientes:

De 362 pacientes incluidos en el estudio, 144 arrojaron resultados positivos para el test de PCR para RNA GB virus C (39,8%). No hubo diferencias en las características clínicas

o demográficas entre los pacientes que arrojaron tanto resultados positivos como negativos para RNA GB virus C, aunque hubo una tendencia al aumento del recuento celular TCD4+ (p=0,07). La tasa de mortalidad fue significativamente más baja entre los pacientes infectados por GB virus C independientemente de la prescripción de terapia antiretroviral, profilaxis para pneumocystis Carinii, recuento celular de TCD4+, edad, raza, sexo y modo de transmisión del HIV. La infección por GB virus C no previno la depleción de células TCD4+.

En el estudio in vitro en células mononucleares de sangre periférica se demostró que el GB virus C presentó un efecto inhibitorio sobre la replicación viral del HIV. A su vez no se demostró toxicidad celular sugiriéndose un efecto no citopático. Sin embargo, la presencia de GB virus C no evidenció alteraciones en la expresión de marcadores celulares de superficie del HIV (CD4, Cxcr4 o ccr5). De estos datos se podría inferir que el GB virus C actuaría en un estadio de replicación del HIV posterior a su adosamiento y entrada.

La conclusión a la que arribaron los autores fue la siguiente: la tasa de mortalidad es más baja en pacientes coinfectados con GB virus C y HIV que entre pacientes no portadores de RNA GB virus C. En los estudios in vitro la presencia del GB virus C disminuyó la replicación viral del HIV.

En un estudio publicado recientemente en el año 2004<sup>(6)</sup> se valoró el efecto de la coinfección de GB virus C en pacientes HIV positivos, para lo cual se incluyeron 271 varones homosexuales positivos para HIV que habían participado del estudio multicéntrico de cohorte para SIDA (5622 pacientes incluidos). Con el propósito de investigar el efecto protector de la infección por GB virus C en pacientes con SIDA, se evaluaron muestras sanguíneas mediante PCR para RNA GB virus C y ELISA para determinar anticuerpo anti envoltura proteica E2 (marcador de superficie de GB virus C) Las muestras se obtuvieron en una etapa temprana (visita de 12 a 18 meses) y en una tardía (5 a 6 años luego). Para evitar confusiones con respecto al pronóstico que se pudieran suscitar respecto a la utilización de terapia antirretroviral solo fueron recolectados aquellos datos anteriores al 1º de Enero de 1996 (la terapia antirretroviral altamente activa estuvo disponible para la mayoría de la población en Estados Unidos en esta fecha).

Para la detección del RNA del GB virus C se asignaron identificadores codificados que fueron ocultados al personal del laboratorio.

La infección activa (presencia de RNA GB virus C sin presencia de anticuerpos anti envoltura proteica E2) fue detectada en 107 de 271 hombres (39%) y la infección pasada (presen-

cia de anticuerpos pero no de RNA) fue de 124 (46%). Dos hombres RNA positivos también dieron positivo para la presencia de proteína E2. El 85% reveló evidencia de infección con GB virus actual o pasada. **La tasa de supervivencia luego de la visita temprana no demostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos expuestos a la infección por GB virus C y los no expuestos.** Sin embargo en la visita tardía la supervivencia fue mayor en el grupo expuesto a la infección por GB virus C con respecto a los no expuestos demostrándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.006$ ). Para examinar el efecto de los cambios longitudinales con respecto al estado GB virus C en la supervivencia de pacientes HIV infectados los pacientes positivos fueron divididos en cuatro categorías exclusivas:

1. **Hombres con viremia GB virus C persistente.**
2. **Hombres con infección pasada para virus G con ausencia de viremia en ambas visitas pero presencia de anticuerpos anti proteína E2 en una o en ambas visitas.**
3. **Hombres que no tuvieron viremia o anticuerpos en ambas visitas** (grupo no expuesto).
4. **Hombres que presentaron viremia en la visita temprana pero no tardía** (es decir el grupo que aclaró el virus G).

La tasa de supervivencia fue más alta en el primer grupo con respecto a los otros tres, según comparación con el grupo que presentó viremia persistente a lo largo de todo el ensayo. El grupo con peor pronóstico fue el grupo que aclaró la infección (riesgo relativo de muerte con respecto al primer grupo: 5,95).

**Se observó en los estudios bioquímicos que existe una relación inversa entre carga viral del GB virus C y la disminución en el recuento de células CD4+.** El primer grupo arrojó la tasa más baja de depleción celular de -26 células por mm<sup>3</sup> por año. El segundo grupo evidenció una tasa de depleción celular de -70 células por mm<sup>3</sup> por año ( $p<0,001$ ). En cambio, el tercer grupo reveló una disminución de -60 células por mm<sup>3</sup> por año ( $p=0,09$ ). A pesar de que en este caso se evidenció una gran disminución en el recuento celular no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa con respecto al primer grupo; en tanto que aquellos que aclararon en GB virus C tuvieron la mayor disminución -107 células por mm<sup>3</sup> por año ( $p<0,001$ ).

Con respecto a los valores RNA HIV no hubo diferencia significativa entre los grupos en la evaluación temprana, pero **se evidenció un menor incremento de la carga viral del HIV en el primer grupo con respecto a los demás en la evaluación tardía.** En todos los

casos la diferencia fue estadísticamente significativa.

Entre los pacientes sin RNA GB virus C, la tasa de supervivencia fue más alta en aquellos que fueron positivos con anticuerpos anti E2 que en los que fueron negativos para estos anticuerpos, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa y recién se confirmó nueve años luego de la seroconversión para HIV. Un aspecto a destacar fue la mayor supervivencia del grupo positivo para el anticuerpo anti E2 en las dos visitas.

En la discusión los autores destacan que el motivo de la asociación entre virus de la hepatitis G y supervivencia en personas positivas para HIV es desconocido. Aunque sus estudios in vitro indican que hay una interferencia viral indirecta, también reconocen que la presencia de la viremia GB virus C podría representar un marcador de otros factores del huésped o del HIV que tendrían influencia sobre la progresión de la enfermedad. Debido al diseño del estudio que solo cuenta con dos fechas de evaluación en el seguimiento, no se ha podido dilucidar la relación existente entre el momento del aclaramiento del GB virus C y la declinación en la función inmune; esto sería de interés para saber si el aclaramiento del virus G fue asociada con una destrucción mediada por HIV de las células del huésped necesarias para la producción del virus, o si el aclaramiento de dicho virus precedió a la pérdida de la célula TCD4+.

Otro estudio publicado en el año 1998<sup>(7)</sup> evaluó si la portación de RNA GBV-C está asociada con una baja progresión inmunológica, viral y clínica de enfermedad en personas infectadas por HIV. Para ello los autores emprendieron un estudio longitudinal.

Sobrevida, estado clínico (acorde a la clasificación CDC 1993), recuento de linfocitos T CD4+, carga plasmática de RNA HIV fueron usados como criterios de progresión de la infección por HIV.

La población en estudio consistió en 95 sujetos infectados por HIV-1, quienes fueron incluidos dentro de un período de 7 años (1985-1991), a partir de una gran cohorte de personas seropositivas (principalmente diagnosticadas a través de rastreo biológico sistemático de donaciones de sangre). Estos proveyeron en el momento de la inclusión la documentación correspondiente a la fecha de seroconversión, determinada a través de un ensayo negativo para HIV dentro de los 6 meses anteriores al primer test positivo para HIV. Tales fechas de seroconversión fueron estimadas como el punto medio entre el más reciente test negativo y el primer test positivo para HIV (test de ELISA positivo confirmado mediante Western Blott). Del total de sujetos, 74 (78%) fueron masculinos. La edad media de seroconversión

para HIV fue 31.1 años +/-6.5 años (rango 20-46). Los factores de riesgo para infección de HIV fueron: contacto homosexual (n=57), adicción a drogas intravenosas (n=4), contacto heterosexual con pareja de riesgo (n=24), transfusión (n=5) y no determinado (n=5).

Los marcadores utilizados para la evaluación de GBV-C fueron: RNA GBV-C del suero detectado mediante un método PCR y mediante ELISA para la determinación de Ac anti E2 del suero, utilizando E2 recombinante.

El recuento celular de Ly T CD4+ medido con anticuerpos monoclonales específicos mediante citometría de flujo y las copias de RNA HIV plasmático cuantificadas mediante la amplificación de la secuencia de bases de ácido nucleico.

Desde el ingreso de los datos de referencia del análisis estadístico, hacia Junio del 1998, los 95 HIV seroconvertidos fueron prospectivamente seguidos en forma ambulatoria con la realización de visitas regulares (por lo menos una al año). En estas visitas se realizó un examen físico para la determinación del estado clínico (de acuerdo a los criterios de CDC 1993) y muestras de sangre fueron obtenidas para evaluaciones de laboratorio. **El período medio de seguimiento de los sujetos fue 8,2 +/- 3,2 años (rango 2,0-14,5).** Cincuenta y siete sujetos (60%) recibieron terapia antirretroviral en algún momento de su seguimiento (terapia antirretroviral y tratamiento profiláctico de acuerdo a los lineamientos consensuados del momento: infección sintomática por HIV o recuento celular de linfocitos TCD4+ < 200/mm<sup>3</sup>).

*Progresión inmunológica fue definida como la disminución en un 50% del valor de base de recuento Ly T CD4+, en tanto que la Progresión virológica se consideró como un incremento de 1 log en el valor de base de carga de RNA HIV.*

Ac anti E2 fueron detectados en la recolección secuencial de muestras anualmente realizadas entre la primera evaluación y la más reciente visita. Dos grupos fueron distinguidos sobre la base de la presencia o ausencia de RNA GBV-C y comparados en términos de sobrevivencia, grado CDC, recuento de linfocitos TCD4+, y carga plasmática de RNA HIV.

En un segundo paso, los sujetos infectados por HIV y positivos para RNA GBV-C fueron enfrentados a los sujetos HIV positivos no expuestos a GBV-C (negativos para RNA y para anticuerpos anti E2). Los criterios de apareamiento fueron sexo, edad, recuento de células TCD4+ y carga RNA HIV (+/- 0.5 log). La finalidad de este apareamiento fue obtener dos grupos de sujetos con idénticos factores predictivos de evolución de la enfermedad por HIV, para una mejor apreciación de los efectos

a largo plazo de la portación de RNA GBV-C. De la cohorte evaluada, 72 sujetos fueron negativos y 23 fueron positivos para RNA GB virus C. Al final del período de estudio, 20 de los 23 sujetos siguieron siendo positivos durante todo el seguimiento, con un período medio de viremia de 7,7 años (rango de 3.0- 13.0).

De los sujetos negativos para RNA GBV-C, 18 (25%) tuvieron Ac anti E2 detectables en suero, de los cuales 15 han sido positivos para Ac anti E2 desde el primer rastreo, mientras que 3 lo desarrollaron durante el período de seguimiento. En resumen, 41 sujetos (43.2%) han sido expuestos a la infección por GBV-C (23 positivo para RNA GBV-C y 18 positivos para AC anti E2).

La edad media de seroconversión de HIV entre los sujetos positivos para RNA GBV-C fue de 29.7 +/- 5.9 años (rango 20-46 ) y de los 72 RNA GBV-C negativos fue de 31.5 +/- 6.7 años (rango 20-34) sin demostrar diferencias significativas. Los grupos fueron también similares en términos de otros factores de riesgo para infección por HIV, sexo, infección por HBV y por HCV.

**El período medio de seguimiento para los GBV-C positivos fue de 8.7 +/- 3.3 años (rango 3.5-14.5) y para los negativos fue de 8.0 +/- 3.2 (rango 2.0-14.5), no demostrándose diferencias significativas.**

En las visitas realizadas al tercer y quinto año del período de seguimiento, la carga media de RNA HIV fue significativamente más baja en el grupo positivo que en el grupo negativo. El incremento 1-log de la carga RNA HIV al final del seguimiento fue de 54.4% para el grupo RNA GBV-C positivo contra el 72,8% en el otro grupo (p=0,2). **Ninguno de los 23 sujetos positivos para RNA GBV-C y 18 de los 72 sujetos negativos para RNA GBV-C han muerto a causa de la infección por HIV (p<0,004).** La tasa de sobrevivencia acumulada fue de 100% en sujetos positivos para RNA GBV-C contra el 46.8% en el otro grupo (p=0,01). **La tasa acumulada de sobrevivencia, la tasa acumulada de progresión hacia el estadio B/C y la tasa acumulada de disminución del recuento de base de células TCD4+ fueron significativamente diferentes entre los dos grupos.**

La comparación entre sujetos RNA GBV-C positivos, sujetos Anti E2 positivos y sujetos no expuestos a GBV-C reveló diferencias significativas sólo en términos de:

- carga de RNA HIV (3,4; 4,1 y 4,0 logaritmo respectivamente p=0.03)
- recuento de células TCD4+ (537; 436 y 387 células TCD4+/mm<sup>3</sup> respectivamente p=0.008), en la tercer visita.

Es difícil establecer si la presencia de viremia por GBV-C es sólo un "factor asociado"

que mejora el pronóstico de la enfermedad por HIV, o si el GBV-C podría interactuar y disminuir la replicación del HIV y de este modo mejorar los resultados a largo plazo de la enfermedad por HIV. La diferencia significativa observada en términos de la carga HIV RNA en el tercer y quinto año de seguimiento entre grupos GBV-C positivos y negativos podría ser debido a otro de estos mecanismos. No se podría excluir un mecanismo que involucre el sistema inmunológico de personas coinfectadas con GBV-C y HIV.

Otros estudios son necesarios para determinar si el rastreo de viremia para GBV-C merece consideración en personas infectadas por HIV.

En otro artículo<sup>(8)</sup> se consideró el efecto de la infección por GBV-C en pacientes con hemofilia e infección por HIV. El objetivo del estudio fue comparar la supervivencia libre de SIDA entre los pacientes con y sin GBV-C durante 16 años de seguimiento luego de la seroconversión. Se incluyeron pacientes seleccionados entre 1982 y 1996 con hemofilia o desórdenes de la coagulación relacionadas. Los pacientes fueron evaluados cada 6 meses mediante un examen físico estandarizado, abstracción de registros médicos y flebotomía para análisis bioquímicos. Ciento veinte pacientes no recibieron terapia antirretroviral, 10 recibieron un solo nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa y 1 recibió una terapia de combinación altamente activa.

Los Ac para HIV y HCV fueron detectados mediante ELISA y Western Blott. También se realizaron análisis sobre conformación del polimorfismo genotípico de CCR5 (receptor de chemokine de superficie para HIV). Para la detección de RNA GBV-C se utilizó RT-PCR (reacción en cadena de polimerasa para la transcriptasa inversa) y para la determinación de los niveles de Ac anti E2 se utilizó ELISA.

Cabe destacar que se definió SIDA como el *desarrollo de infecciones oportunistas que amenacen la vida u otras condiciones malignas*, dado que no se pudo obtener una fecha exacta de seroconversión pues, estos pacientes fueron expuestos a la inoculación de virus en forma repetida mediante procedimientos de venoclisis condicionados por su hemofilia.

Los pacientes positivos para GBV-C presentaron recuentos de linfocitos TCD4+ más altos que los pacientes negativos (media: 529 células/mm<sup>3</sup> comparados con 318 células/mm<sup>3</sup> y una diferencia media de 211 células/mm<sup>3</sup>). Además los pacientes GBV-C positivos fueron de mayor edad que los negativos (30 años comparados con 27 años respectivamente). La carga viral para HIV fue similar en pacientes negativos para GBV-C, en pacientes RNA GBV-C positivos y en pacientes positivos

para Ac anti E2 (si bien existieron ligeras diferencias, estas no alcanzaron significación estadística). Durante el seguimiento medio de 11,2 años, cuando la mayoría de los pacientes no habían recibido tratamiento antirretroviral alguno o solo Zidovudina (AZT), 72 pacientes (54,96%) desarrollaron enfermedad oportunista que definió SIDA. El riesgo de SIDA fue significativamente menor en pacientes positivos para GBV-C que en los pacientes negativos. ( $p=0.03$ ; 3,9% contra 5,9%) Luego del ajuste por edad, carga viral de HIV y recuento de TCD4 y TCD8, el riesgo de SIDA fue aproximadamente 40% más bajo para los pacientes GBV-C positivos que para los pacientes negativos.

Los pacientes más jóvenes y aquellos con heterocigocidad para CCR5, tuvieron mejores tasa de supervivencia libre de enfermedad, como también aquellos pacientes que recibieron terapia antirretroviral y profilaxis para *P. Carinii*, pero el efecto de la infección por GBV-C respecto a la supervivencia libre de SIDA, fue independiente del genotipo CCR5 (modelo de riesgo proporcional multivariado) Otros factores exógenos no farmacológicos, secundariamente estudiados como la infección por citomegalovirus, parecieron tener poco o ningún efecto. La viremia por GBV-C fue aclarada en más de un 50% de las infecciones agudas.

## DISCUSION

Por lo expuesto anteriormente, podemos afirmar que existen fehacientes evidencias de la presencia de una asociación beneficiosa entre infección por GBV-C y pronóstico en pacientes infectados por HIV, evaluados a partir de parámetros como supervivencia, supervivencia libre de enfermedad y evolución clínica, inmunológica y virológica luego del desarrollo del SIDA. En algunos de los estudios bioquímicos, se halló una relación inversamente proporcional entre GB virus C y disminución en el recuento celular de linfocitos TCD4+ y en la mayoría de estos, entre, carga viral de HIV y RNA GB virus C. También hubo asociación entre GBV-C y otros marcadores o factores que influyen en el pronóstico de pacientes infectados con HIV en forma independiente (terapia antirretroviral, profilaxis de enfermedades oportunistas, presencia de heterocigocidad para receptor de superficie chemokine en linfocitos TCD4+, entre otros).

No obstante se publicaron estudios que no hallaron beneficio entre el GBV-C y pronóstico de la enfermedad. En algunos casos, estos estudios encontraron una asociación entre dicho virus y pronóstico desfavorable en pacientes con HIV. Sin embargo al evaluar estos trabajos, pudimos observar que se realizaron en personas que presentaron estadios iniciales de la enfermedad con un alto nivel de TCD4+ y

baja carga viral para HIV. <sup>(18-21)</sup> Además, en algunos el período de seguimiento fue de corta duración (los estudios que encontraron beneficios tuvieron un período de seguimiento medio de al menos tres años).

Estamos en condiciones de afirmar la existencia de tal asociación, pero... **¿Es posible confirmar el carácter causal de la misma?**

En una carta al editor, publicada en la revista NEJM en enero del año 2002<sup>(22)</sup>, se plantea la probabilidad de que el GB virus C corresponda, ya sea, a un marcador de evolución de la enfermedad o que indique la presencia de otros factores pronósticos asociados a la evolución de la misma. Se sugiere en el apartado, que una respuesta citotóxica potente de linfocitos T contra una infección viral, puede reducir el nivel de actividad citotóxica dirigida a una infección por un segundo virus <sup>(18)</sup>. Es decir, que los pacientes infectados por HIV, con inmunidad relativamente conservada, generarían una respuesta citotóxica contra este virus, limitándose la respuesta a GB virus C dificultando su aclaramiento. En estadios avanzados del SIDA la falta de respuesta citotóxica adecuada al HIV permite el desarrollo de una respuesta más violenta a GB virus C, provocando su aclaramiento (recordar: los pacientes que aclararon la viremia de GB virus C presentaron el peor pronóstico en las series estudiadas), por tal motivo, existiría una evolución clínica, virológica e inmunológica desfavorable.

Por otra parte, nosotros encontramos estudios que sugieren posibles mecanismos bioquímicos aún no bien dilucidados que podrían servir de base para estudios subsiguientes que intentan explicar la causalidad de tal asociación. En uno de ellos se intenta explicar una interacción entre proteínas derivadas de GB virus C y expresión de superficie de CCR5 que conllevaría a una demora en la progresión hacia SIDA. Esta teoría sugiere que la proteína de envoltura E2 de virus de hepatitis G se une específicamente a un receptor CD81 en linfocitos T mediante la cual se induce la liberación, dosis dependiente, de proteínas intermedias (RANTES) que producen un efecto de regulación en descenso de la expresión de superficie de CCR5 provocando acumulación intracelular de dicho receptor de vital importancia para el adosamiento y entrada del HIV. <sup>(23)</sup>

### **¿Los hallazgos de los efectos beneficiosos de GB virus C en pacientes positivos para HIV podrían constituir una alternativa preventiva o terapéutica para el SIDA?**

Algunos autores de los trabajos analizados hacen referencia a futuro de la posibilidad de desarrollar vacunas para la enfermedad o como tratamiento de la misma mediante inoculación del virus de la hepatitis G. Con respecto a

la primera alternativa cabe mencionar que estudios in vitro en cultivos de células mononucleares de sangre periféricas, en donde se realizaron inoculaciones de material de RNA GB virus C, previas a la inclusión de genoma del HIV, no reveló alteraciones en la expresión de receptores de superficie del HIV en linfocitos. De esta manera podemos inferir que la presencia de viremia por GBV-C previa a la inoculación de HIV, no previene la entrada de este último y que la interacción entre ambos se produciría en un estadio posterior al adosamiento y entrada a la célula por el HIV.

Es prematuro afirmar que la inoculación de GB virus C en personas infectadas con HIV podría constituir una alternativa terapéutica, dado que es un virus estudiado en forma relativamente reciente, por lo que no se conoce bien sus acciones a largo plazo. A pesar de la existencia de algunos estudios que no lo relacionan con enfermedad hepática, es necesario realizar estudios a mayor plazo para confirmar la inocuidad de este virus en el ser humano. Además es necesario establecer una relación causal para la asociación entre GBV-G y mejoría en el paciente HIV positivo. Hasta el momento parecería desaconsejable implementarlo como terapéutica de rutina.

Podemos concluir que la coinfección de GB virus C en pacientes positivos para HIV mejora el pronóstico. Existen fundados argumentos que nos permiten afirmar la existencia de una asociación estadística pero que no nos permiten establecer causalidad. Para la valoración de alternativas preventivas o terapéuticas en este terreno es necesaria la realización de estudios más específicos sobre interacción entre ambos virus.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Xiang J, Wünschmann S, Schmidt W. Full-Length GB Virus C (Hepatitis G Virus) RNA Transcripts Are Infectious in Primary CD4-Positive T Cells. *Journal of Virology* 2000; 74:9125-9133.
2. Alter H J, Nakatsuji Yoshiyuki. The Incidence of Transfusion-Associated Hepatitis G Virus Infection and Its Relation to Liver Disease. *NEJM* 1997; 336:747-754.
3. Alter M J, Ph.D., Gallagher Margaret, Morris T T. Acute Non-A-E Hepatitis in the United States and the Role of Hepatitis G Virus Infection. *NEJM* 1997; 336:741-746.
4. Tillmann HL, Heiken H, Knapik-Botor A, et al. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2001; 345:715-724.
5. Xiang J, Wünschmann S, Diekema DJ, et al. Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2001; 345:707-714.
6. Williams C F, Klinzman, D, Yamashita T E, et al. Persistent GB Virus C infection and survival in HIV-infected men. *N Engl J Med* 2004; 350:981-990.
7. Lefrère J J, Roudot-Thoraval F, Morand-Joubert L, et al. Carriage of GB Virus C/Hepatitis G Virus RNA Is Associated with a Slower Immunologic, Virologic, and Clinical Progression of Human Immunodeficiency Virus Disease in Coinfected Persons. *The Journal of Infectious Diseases* 1999; 179: 783-789.

8. Yeo A E T., Matsumoto A, Hisada M, et al. Effect of hepatitis G virus infection in patients with hemophilia. *Annals of Internal Medicine* 2000; 132: 959-963.
9. Tierney L M Jr, McPhee S J, Papadakis M A. Diagnóstico clínico y tratamiento. 33º ed. Méjico: Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. 1998: 627.
10. Toyoda H, Hayakawa F Y, Takamatsu T J, Saito H. Effect of GB virus C/hepatitis G virus coinfection on the course of HIV infection in hemophilia patients in Japan. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology* 1998; 17: (3) 209-213.
11. Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G, Prevalence of and risk factors for hepatitis G (HGV) infection in haemodialysis patients: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 271-275.
12. Schuval S, Lindsey J C, Stapleton J T. GB Virus C Infection in Children With Perinatal Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2005; 24 (5): 417-422.
13. Thomas D L, Vlahov D, Alter H J, et al. Association of antibody to GB virus C (hepatitis G virus) with viral clearance and protection from reinfection. *J Infect Dis* 1998;177:539-542
14. Heringlake S, Ockenga J, Tillmann HL. GB virus C hepatitis G virus infection: A favorable prognostic factor in human immunodeficiency virus-infected patients?. *Journal of infectious diseases* 1998; 177: (6) 1723-1726.
15. Lefrere J J, Roudot-Thoraval F, Morand-Joubert L, Petit J C. Carriage of GB virus C hepatitis G virus RNA is associated with a slower immunologic, virologic, and clinical progression of human immunodeficiency virus disease in coinfecting persons. *Journal of infectious diseases* 1999;179:783-789.
16. Yeo A E T, Matsumoto A, Hisada M, Shih J W, Alter H J, Goedert J J. Effect of hepatitis G virus infection on progression of HIV infection in patients with hemophilia: Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Ann Intern Med* 2000;132:959-963.
17. Mosier D E, Francis M.D, Chisari V. GB Virus C and Mortality from HIV Infection. *NEJM* 2002; 346:377-377.
18. Sabin C A, Devereux H, Kinson Z, et al. Effect of coinfection with hepatitis G virus on HIV disease progression in hemophilic men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;19:546-548.
19. Birk M, Lindback S, Lidman C. No influence of GB virus C replication on the prognosis in a cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS* 2002;16:2482-2485.
20. Bjorkman, P, Naucler L, Anders A. GB virus C during the natural course of HIV-1 infection: viremia at diagnosis does not predict mortality. *AIDS*. 2004;18(6):877-886.
21. Brumme Z L, Chan Keith J, Dong W W Y. No association between GB virus-C viremia and virological or immunological failure after starting initial antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16(14): 1929-1933.
22. Selin L K, Vergilis K, Welsh R M. Reduction of otherwise remarkably stable virus-specific cytotoxic T lymphocyte memory by heterologous viral infections. *J Exp Med* 1996; 2489-99.
23. Nattermann J, Nischalke Hans-Dieter. Regulation of CC chemokine receptor 5 in Hepatitis G virus infection. *AIDS* 1999 17(10):1457-1462